

**Über die Reaktion
von in vivo vereistem Knochengewebe
- tierexperimentelle Untersuchungen
am Kaninchenkiefer -**

von
Henry H. Snel

Mainz 1976





Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und
Kieferkrankheiten - Kieferchirurgische Klinik - der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr.med.Dr.med.dent. H. Scheunemann

Über die Reaktion von in vivo vereistem Knochengewebe
- tierexperimentelle Untersuchungen am Kaninchenkiefer -

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

den medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Henry H. Snel
aus Traben-Trarbach

Mainz 1976

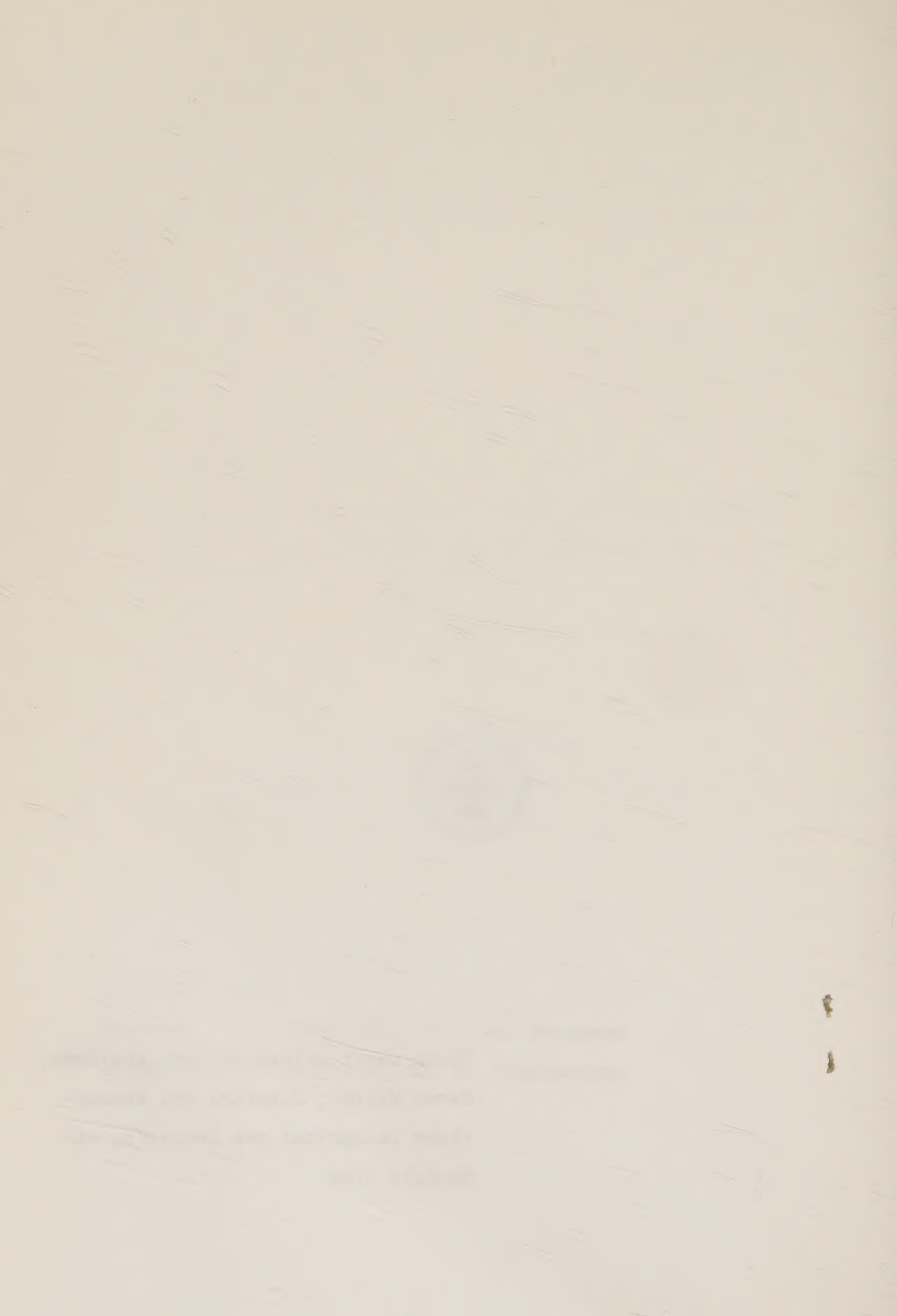


Fachbereichsdekan: Prof. Dr. K. Fuhr

Referent : Prof. Dr. Dr. J.-E. Hausamen

Korreferent : Prof. Dr. Dr. H. Scheunemann

Jenen unter meinen Lehrern gewidmet,
deren Wissen, Toleranz und mensch-
liche Integrität dem Lernenden ein
Vorbild sind.



Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
II. Eigene Untersuchungen	
Methodik	
1. Kälteapparatur	7
2. Versuchstiere und Versuchsdurchführung	9
Untersuchungsergebnisse	
Histologische Befunde	10
III. Zusammenfassung der histologischen Untersuchungen	21
IV. Diskussion des Ergebnisses unter Heran- ziehung der Literatur	23
V. Zusammenfassung	26
VI. Literatur	27
Lebenslauf	33

Verzeichnis

I. Einleitung

II. Allgemeine Bemerkungen

A. Zweck

B. Umfang

C. Veranlassung der Zusammenstellung

D. Benutzungsregeln

E. Abkürzungen

III. Zusammenfassung der Ergebnisse

A. Ergebnisse

IV. Literatur des Gegenstandes nach Form

A. Bücher

V. Zusammenfassung

VI. Literatur

Zusammenfassung

I. Einleitung

Eines der Ziele chirurgischer Behandlung ist die Entfernung pathologisch veränderter Gewebsstrukturen. Verschiedene Methoden stehen zur Verfügung: Das Vorgehen mit dem Skalpell, Strahlentherapie, Elektrochirurgie, Chemotherapie sowie Kombinationen der genannten Verfahren.

Die Anwendung jeder dieser Maßnahmen ist mit spezifischen Vor- und Nachteilen behaftet, so daß verantwortungsbewusste Indikationsstellung im Einzelfalle stets erforderlich ist.

Neben den oben erwähnten Möglichkeiten gibt es eine weitere, um therapeutisch eine lokale Gewebsdestruktion hervorzurufen, nämlich die Kryotherapie, d.h. die dosierte Anwendung von extremer Kälte bzw. Vereisung.

In der vorliegenden Arbeit soll die Auswirkung der tiefen Vereisung auf den Kieferknochen von Versuchstieren untersucht werden. Das Ziel ist eine vollständige Gewebsdestruktion in einem umschriebenen Kieferabschnitt und die Untersuchung der nachfolgenden Gewebsregeneration. Dabei kam die Kälte in Form flüssigen Stickstoffes (Siedepunkt - 195,8° C) in mehreren Gefrierzyklen zur Anwendung (CAHAN, 1965; COOPER, 1961; EMMINGS et al., 1966; GAGE, 1966; u.a.)

Kryochirurgische Vorbemerkungen

Die Anwendung von Kälte zu medizinischen Zwecken ist sehr alt. Um jedoch irreversible gewebliche Schäden sicher hervorrufen zu können, sind ausreichend lange aufrecht erhaltene und genügend schnell erreichte tiefe Temperaturen erforderlich. Die damit verbundenen technischen Probleme wurden erst in den letzten Jahren so zufriedenstellend gelöst, daß ein klinisch praktikables Stadium erreicht wurde (COOPER, 1962). Es war nunmehr der Weg zum Einsatz der Kälte vorbereitet, die bei entsprechender Indikationsstellung an die Seite anderer chirurgischer Massnahmen treten oder sie bei speziellen Indikationen vorteilhaft ersetzen kann, wenn es um die Vernichtung von Gewebe *in vivo* geht.

Die Grundlage der Kryotherapie bildet die Tatsache, dass zelluläre Strukturen in vivo durch Gefrieren irreversibel geschädigt werden können und nachfolgend zugrunde gehen, anders als *in vitro*, wo man Unterkühlung, Gefrieren und Gefriertrocknung - oft unter Zusatz protektiver Agentien - zur Konservierung von Zellen bzw. Zellsuspensionen nutzt.

Im lebenden Organismus kommt der Kälte-Zelltod durch eine Reihe kryobiologischer Effekte zustande. Zunächst wird bei kryotherapeutischem Vorgehen dem Gewebe schnell

Wärme entzogen, was zum Gefrieren des Wassers führt.

Dieser Wechsel des Aggregatzustandes von flüssig nach fest stellt eine Dehydration dar, die die Vitalität des biologischen Systems entscheidend verändert, da Leben auf geweblicher bzw. zellulärer Ebene stets an das Vorhandensein eines wässrigen Milieus gebunden ist, dessen chemische und physikalische Beschaffenheit nur geringfügige Veränderungen erfahren darf.

Wasser ist vorhanden als Lösungsmittel und als Strukturbestandteil von hochmolekularen Substanzen wie Proteinen. Letztere wiederum sind als Lipoproteine entscheidend am Aufbau des lebensnotwendigen Plasmalemmas beteiligt.

Als Ursache für den Gewebstod ist das Zusammenwirken mehrerer Faktoren zu diskutieren. Eine irreversible Schädigung erleidet ein Teil der Zellen allein durch die Unterkühlung und Vereisung, durch den sogenannten Thermochock. Am Aufbau wichtiger Zellorganellen wie Kern, Mitochondrien und vor allem der Zellmembran sind relativ labile Lipoproteinkomplexe beteiligt, deren Denaturierung infolge des Verlustes an gebundenem Wasser KAROW und WEBB (1965) als wichtigsten Faktor des Zelluntergangs betrachten. Ähnlich urteilen RINFRET, 1968; GILL, 1971, und HILL, 1968.

Eine mechanische Kompression bzw. Verletzung der Zellwand durch die sich extrazellulär bildenden Eiskristalle steht zur Diskussion (LOVELOCK, 1953; NEI, 1970), während bei

langsamem Vereisen - bis zu 10°C pro Minute - intrazelluläre Eiskristalle mangels eines Kristallisationskernes infolge relativ kleiner Zellgröße nicht entstehen (MAZUR, 1960, 1968). Vielmehr schrumpft die Zelle und die extrazellulären Eiskristalle vergrößern sich. Dieser Vorgang wird als heterogene Nukleation bezeichnet (MERYMAN, 1956, 1957).

Eine wesentliche Änderung ergibt sich beim schnellen Abkühlen ($80-100^{\circ}\text{C}/\text{min}$), das eine homogene Nukleation nach sich zieht (MERYMAN, 1956, 1957; FARRANT, 1971). Damit ist eine gleichmäßige Formation von Eiskristallen in und um die Zelle gemeint, die nur entstehen kann, wenn - entsprechend dem schnelleren Gefrieren - im Durchmesser kleinere Eiskristalle gebildet werden, die dann die Poren der Zellmembran passieren können und im Inneren für das bislang lediglich stark unterkühlte Milieu als Kristallisationszentrum dienen (MAZUR, 1960, 1966). Für alle wichtigen Zellorganellen tritt damit eine endgültige Schädigung ein.

In Zusammenhang mit homo- und heterogener Nukleation sowie intra- und extrazellulärer Eiskristallbildung ist der Erhalt bzw. N i c h t-Erhalt der physiologischen Elektrolytkonzentration zu sehen. Bei der heterogenen Nukleation werden extrazellulär Eiskristalle formiert, die aber aufgrund langsamer Kühlgeschwindigkeit zu groß sind, um durch die Kanälchen der Zellmembran in das Zellinnere einwandern und dort als Nukleationszentrum wirken zu können, der Zell-

inhalt wird also unterkühlt. Mit der extrazellulären Kristallisation steigt die extrazelluläre Elektrolytkonzentration, und gemäss dem Dampfdruckgradienten diffundiert Zellwasser nach aussen, um dort zur Vergrösserung der Kristalle beizutragen, intrazellulär nun aber gleichfalls die Elektrolytkonzentration ansteigen zu lassen.

Auch bei der homogenen Nukleation, bei der zugleich intra- und extrazellulär eine Dehydrierung durch die Eiskristallformierung auftritt, werden während des Gefriervorgangs Elektrolytkonzentrationserhöhungen erreicht, die LOVELOCK (1953) als Hauptursache der deletären Zellalterationen betrachtet.

In Abhängigkeit von der Kühlgeschwindigkeit kommt es entweder zur heterogenen oder homogenen Nukleation, wobei erstere bei Werten bis 10°C pro Minute eintritt, während letztere mindestens 10°C pro Min. bis möglichst 100°C pro Minute erfordert (MAZUR, 1965). Untersuchungen von MAZUR und SCHMIDT (1968) ergaben, dass infolge einer gewissen Resistenz gegenüber Elektrolytkonzentrationserhöhungen die beim langsamen Abkühlen auftretende extrazelluläre Eiskristallbildung nicht ausreichend letale Folgen nach sich zieht, weshalb eine hohe Kühlgeschwindigkeit notwendig scheint. Das Resultat s c h n e l l e n Vereisens sind überdies vergleichsweise kleine Eiskristalle - im Gegensatz zu den grösseren und runderen beim langsamen Vorgehen -, die beim Auftauen zur Umkristallisation tendieren (MERYMAN, 1956, 1957; Luyet, 1957).

Damit wird die Rolle der Auftaugeschwindigkeit deutlich. Ist sie zu hoch, unterbleibt der sonst stattfindende Übergang der kleinen Kristalle in grössere, mehr sphärische Formen, was zur Destruktion der subzellulären Organellen führt. Die im Bereich oberhalb -50°C eintretende Umstrukturierung ist in ihrem Effekt einem mehrmals wiederholten Vereisen gleichzusetzen (MAZUR und SCHMIDT, 1968; SCHROTT et al., 1969).

Im lebenden, durchbluteten Gewebe schliesst sich an die Kryotherapie eine infarktähnliche Ischämie als Folge einer intravasalen, kältespezifischen Gerinnung an, die mit dem zellulären Fortbestand nicht vereinbar ist, so daß bei genügend tiefer Temperatur, die schnell genug erreicht wurde, und anschliessendem spontanem Auftauen mit ausreichender Sicherheit davon ausgegangen werden kann, daß das Ereignis für sämtliches gefrorenes Gewebe letal war.

II. Eigene Untersuchungen

Methodik

1. Kälteapparatur

Als kryochirurgisches Gerät wurde das KRYOMED I der Firma LEYBOLD-HERAEUS, Köln, verwendet. Der Apparat arbeitet mit flüssigem Stickstoff (Siedepunkt - $195,8^{\circ}\text{C}$), der unter Überdruck in die Verdampferkammer der Sonde einläuft. Die dabei entstehende Kälte wird zum Gefriervorgang ausgenutzt.

Die Gefrierdauer kann über einen mit akustischer Anzeige gekoppelten Zeitgeber vorgewählt werden. Am Ende des Gefriervorganges wird die Sonde automatisch bis auf Körpertemperatur beheizt. Das ist notwendig, weil die Sonde im Verlauf des Gefrierens am Gewebe festhaftet und nicht ohne weiteres abgelöst werden kann.

Betriebsbereitschaft, Kühl- und Heizvorgang, Stickstoffvorrat, Temperaturfühlerbruch und Übertemperatur in der Sonde werden optisch angezeigt.

Der Arbeitsbereich liegt zwischen -180°C und $+37^{\circ}\text{C}$. Es können verschiedene Sonden angeschlossen werden. Im vorliegenden Fall wurde eine geschlossene Sonde verwendet wie sie die Abbildung 2 zeigt.

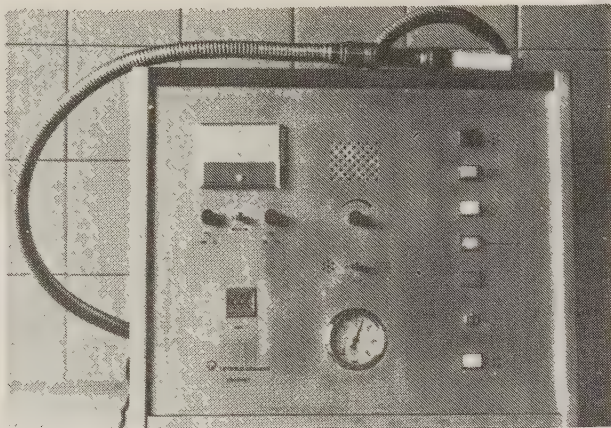


Abb. 1

Kryochirurgisches Gerät KRYOMED I



Abb. 2, Gefriersonde

- 1 Gefrierkopf 9 mm ϕ konvex
- 2 Verdampferkammer
- 3 Wärmeisolierschaft
- 4 Befestigung für Gefrierkopf
- 5 El. Steckverbindung; Anschlusskupplung
- 6 flexibler Schlauch zum Versorgungsgerät

2. Versuchstiere und Versuchsdurchführung

Als Versuchstiere dienten insgesamt zehn erwachsene männliche und weibliche Kaninchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 2,5 kg. Unter intravenöser Nembutalnarkose (durchschnittlich 35 mg Nembutal pro kg Körpergewicht), die über die Ohrrendvene vorgenommen wurde, wurde der horizontale Ast der Mandibula subperiostal freigelegt, um so die zurückgeschlagenen Weichteile schonen und ausschließlich das Knochengewebe vereisen zu können. Die Rundkopfsonde (s. Abb. S. 8) mit einem Kopfdurchmesser von 9 mm in geschlossener Bauweise wurde auf der bukkalen Fläche des periostentblößten Unterkiefers vor dem ersten Molaren aufgesetzt und die Mandibula von aussen nach innen komplett gefroren.

Zur Erzielung einer sicheren Vereisung wurde der Gefriervorgang in zwei Kryozyklen von je fünf Min. Dauer bei -180°C durchgeführt mit zwischenzeitlichem spontanem Auftauen. Abschliessend erfolgte der Wundverschluss mittels Naht in zwei Schichten.

In der Folgezeit wurden die Versuchstiere durch eine Überdosis Nembutal nach einer Stunde, einem Tag, drei und acht Tagen sowie nach zwei, drei, vier, sechs, zehn Wochen und nach 6 Monaten getötet, die vereisten Kieferknochenareale entnommen und zur histologischen Untersuchung aufgearbeitet.

Untersuchungsergebnisse

Histologische Befunde

Zur Darstellung der am Kieferknochen ablaufenden Nekrose sowie der anschliessenden Regeneration wurden in bestimmten Zeitabständen nach der Vereisung feingewebliche Schnitte angefertigt, deren Befunde nachfolgend chronologisch geordnet aufgeführt werden.

1 Stunde

Eine Stunde nach der Vereisung des Knochens erscheinen das Bindegewebe noch intakt und die Zellkerne insbesondere der Osteozyten lichtoptisch ohne Veränderungen.

Das Ausmass der stattgehabten Schädigung wird jedoch evident durch die Blutungen in die Markräume und durch das interstitielle Ödem, das den Osteoblastensaum vom Knochen abrücken lässt. Zu den Erythrozytenextravasaten passen die prall mit diesen Zellen gefüllten Gefässe im Parodontium und in den Havers'schen Kanälen der Kortikalis.

1 Tag

In dem nach einem Tag entnommenen Präparat vervollständigt sich das Bild der Schädigung. Ähnlich wie bereits nach einer Stunde dominieren Erythrozytenaus-

tritte aus dilatierten Gefäßen ins Interstitium und in die sich nun auch zwischen die Knochenbälkchen ausbreitenden Ödemspalten.

Die Osteocyten sind geschrumpft, die Kerne zum Teil aber noch anfärbbar. Stellenweise sind Karyopyknose und Karyorhexis eingetreten. Es zeigt sich eine schwache leukocytäre Infiltration.

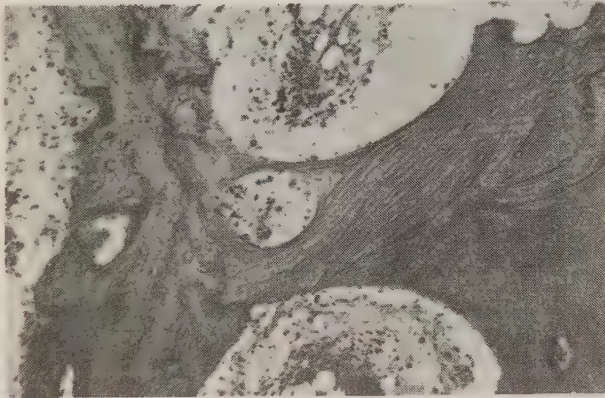


Abb. 3; HE, 100x

Nach einem Tag ist im Kälteherd eine ubiquitäre Karyorhexis eingetreten. Man erkennt hier und da noch Chromatinreste in den Osteocytenhöhlen. Knochen- und Markgewebe sind nekrotisch.

3 Tage

Nach drei Tagen zeigt sich eine völlige Osteonekrose, die sich präzise gegenüber dem noch vitalen Gewebe demarkiert. Die Markräume sind frei von lebenden Zellen und weitgehend leer, ebenso die Osteocytenhöhlen. Nur vom Zelluntergang restierende Chromatinbröckel sind noch anzutreffen.

In den Randbezirken der scharf umschriebenen Nekrose zeigt sich eine leukocytäre Infiltration, und zwischen den abgestorbenen Knochenbälkchen tritt bereits einsprossendes junges Bindegewebe auf.

8 Tage

Acht Tage nach der Kryoläsion machen sich die reparativen Vorgänge, die vom angrenzenden gesunden Gewebe und vom Periost ausgehen, bereits deutlich bemerkbar.

Es werden die nekrotischen Knochenbälkchen von einsprossendem, jungem Bindegewebe umfasst, durch Osteoklastenaktivität abgebaut. Eine Knochenregeneration lässt sich mit dem Aussprossen von Osteoid sowohl zentral als auch im Bereich des

Periosts belegen. In die Markräume wächst ein zell- und kapillarreiches Granulationsgewebe ein, dessen lockere Struktur mit zahlreichen Osteoklasten besiedelt ist.

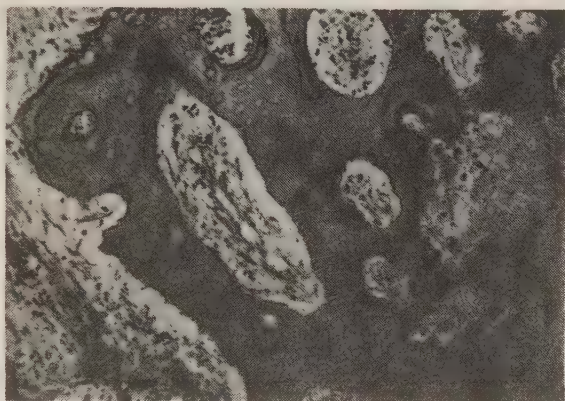


Abb. 4; HE, 100x

Im drei Tage alten Präparat nur noch Spuren von Kerntrümmern in den Osteocytenhöhlen.

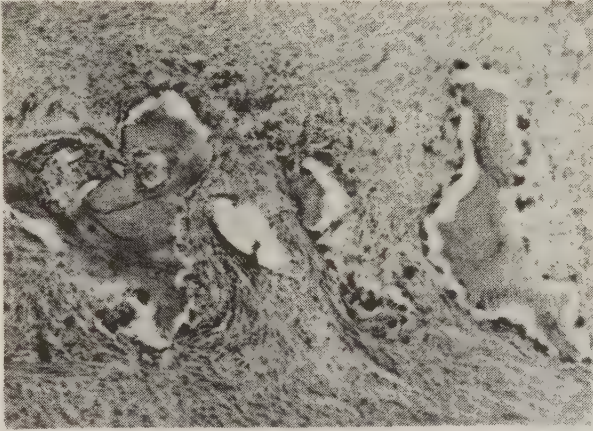


Abb. 5; HE, 63x

Eine Woche nach der Vereisung ergeben sich deutliche Befunde. Es finden sich Spongiosabälkchen, in denen keine Osteocyten mehr nachweisbar sind, die jedoch - eingebettet in ein zellreiches, jugendliches Bindegewebe - von zahlreichen Osteoklasten besetzt sind.

2 Wochen

Binnen zwei Wochen hat sich das Osteoid so vermehrt, dass es den nekrotischen Anteilen als breite Schicht anliegt. Die Markräume sind durch das von peripher strangförmig einsprossende Granulationsgewebe grösstenteils ausgefüllt. Leukocyteninfiltrationen sind stellenweise erkennbar. Das Gesamtbild wird beherrscht von Knochenanbau auf die devitalen, im Abbau befindlichen Bruchstücke.

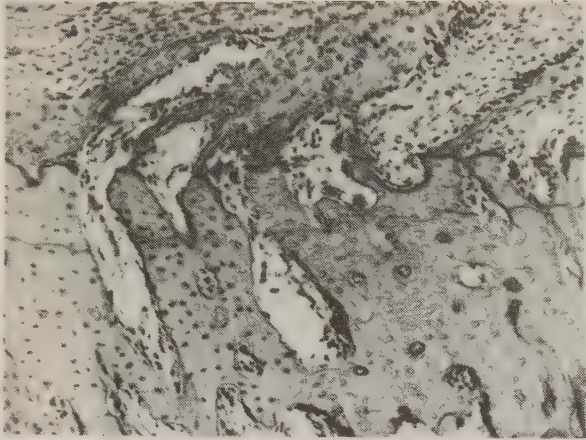


Abb. 6; HE, 100x

Aufnahme aus dem Randbezirk der Kryonekrose, acht Tage nach der Vereisung. Deutlich zu erkennen die scharfe Grenze zwischen vitalem und devitalem Knochen sowie die eingetretene Neuauflagerung von Osteoid.

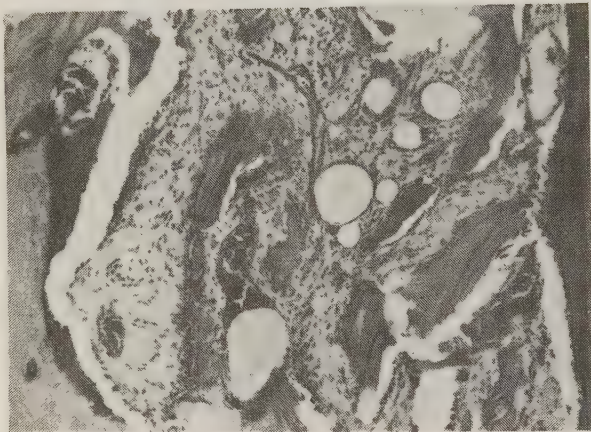


Abb. 7; HE, 63x

Nach zwei Wochen stellen sich die reparativen Vorgänge unverkennbar dar. In der obigen Abbildung lagert sich neugebildeter Knochen nekrotischen Teilen unmittelbar an.

3 Wochen

Im vereisten Gebiet setzt nach drei Wochen auch an den nekrotischen Trabekeln der ehemaligen Spongiosa Knochenneubildung ein. Daneben geht die periphere Auflagerung von neuem Knochen weiter. In dem hämatoxylin-eosin-gefärb-

ten Präparat fällt der neue Knochen durch seine Basophilie gegenüber den sich histochemisch relativ inert verhaltenden alten, nekrotischen Teilen^{auf}. Histomorphologisch fallen die langgestreckten Kerne der zahlreichen jungen Osteocyten auf.

Ubiquitär wird den nekrotischen Knochenstrukturen neuer, ungeordneter Geflechtknochen aufgelagert. Die Zwischenräume sind mit fibrocytenreichem Bindegewebe voll ausgefüllt, zahlreiche Kapillarsprossen sind zu erkennen.

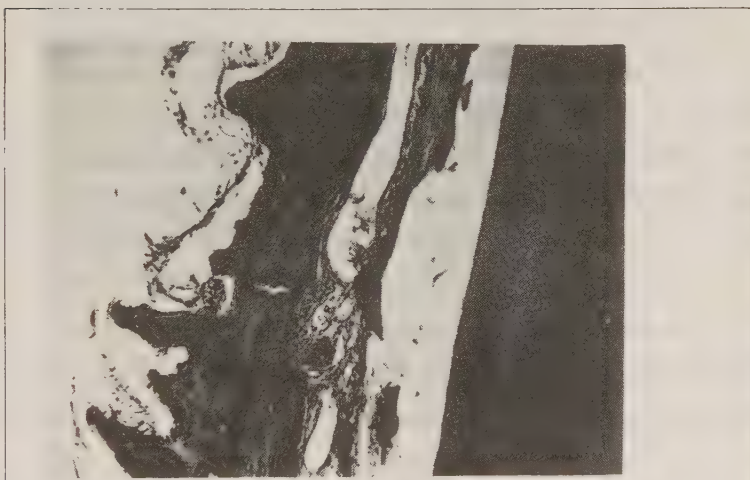


Abb. 8; HE, 63x

Im Bereich eines interdentalen Septums hat sich nach drei Wochen dem durch die leeren Osteocytenhöhlen kenntlichen toten Knochen neuer, vitaler Knochen angelagert.

4 Wochen

Nach vier Wochen ist ungeordnetes, irreguläres, peripheres Knochengewebe in grösserer Quantität auszumachen. Es fehlt allerdings noch eine Lamellenstruktur oder eine durch funktionellen Umbau bewirkte Textur. Die Neubildung von Osteonen zeichnet sich ab.

6 und 10 Wochen

Es zeigt sich allmählich das Überwiegen der Knochenneubildung und eine Abnahme an nekrotischen Strukturen. Mit der Resorption des devitalen Knochens einher geht eine immer mächtiger werdende Knochenauflagerung an der Kortikalis, deren - wie in dem Präparat nach vier Wochen - noch irreguläre Struktur zirkulär um die Havers'schen Kanäle jedoch zunehmend sich zu Lamellen organisiert.

Das in den Markräumen vorhandene ehemals zellreiche Granulationsgewebe reduziert sich weiter bis zu einem einfachen faserigen Bindegewebe.

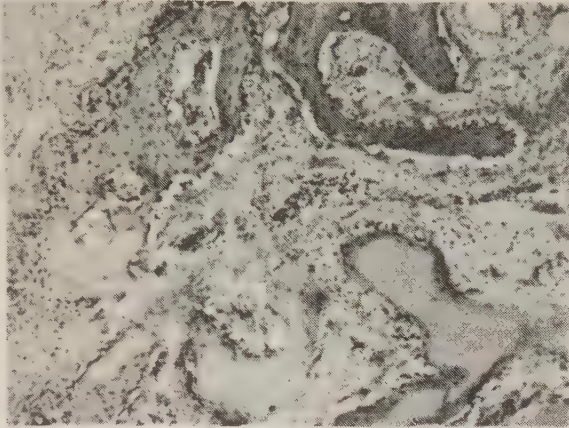


Abb. 9; HE, 63x

In zweieinhalb Monaten hat ein weitgehender Ersatz des nekrotischen Knochens stattgefunden. Stellenweise werden devitale Teile von jungem Knochen geradezu eingemauert.

6 Monate

Ein halbes Jahr post operationem hat sich die Menge des abgestorbenen Knochens auf geringfügige Reste reduziert, es dominiert der neugebildete Knochen, der sich um die Osteocytenhöhlen und in der Kortikalis wieder lamellär strukturieren und solcherart funktionellen Umbau demon-

strieren.

Es hat also in sechs Monaten ein nahezu kompletter Ersatz der Kryonekrose durch funktionstüchtiges, normales Knochengewebe stattgefunden.

III. Zusammenfassung der histologischen Untersuchungen

Nachdem ein umschriebener Bezirk des Mandibularknochens von Kaninchen extrem tiefer Temperatur (-180°C) ausgesetzt worden war, wurden die Versuchstiere im Abstand von 1 Stunde, 1 und 3 Tagen, 1, 2, 3, 4, 6 und 10 Wochen sowie 6 Monaten nach der Vereisung durch eine Überdosis des auch zur Narkose verwandten Pentobarbitals Nembutal getötet und histologische Präparate angefertigt. Diese bieten in zeitlichem Zusammenhang gesehen ein bemerkenswertes Bild.

Zunächst ergibt sich in kurzer Zeit die erwartete Kryonekrose, deren volles Stadium nach drei Tagen ausgeprägt ist: Keine Osteocytenhöhle im Gefrierberich ist mehr mit vitalen Zellen besiedelt, das Mark besteht nur noch aus Trümmern von Knochenmarkszellen und Erythrocyten in einem losen Maschenwerk.

In der Folgezeit kommt es jedoch zu einer Regeneration des Knochens, zu ausgedehntem Abbau des vorher nekrotischen Teilstückes und sukzessivem Ersatz desselben durch vitalen, neugebildeten Knochen, so dass man im Bereich der knöchernen Strukturen von einer weitgehenden restitutio ad integrum sprechen kann, die nach entsprechender Zeit und funktionellem Umbau ausser am Knochenmark nur geringe Anzeichen der einmal vorhandenen Kryoläsion mehr erkennen läßt.

In den später angefertigten Schnitten verdeutlicht sich dies: Bereits nach acht Tagen erstes Auftreten von Osteoid, nach drei Wochen Auflagerung dünner Schichten neuen, vitalen Knochens auf nekrotische Anteile, nach sechs Monaten Vorherrschaft neuen, gesunden Gewebes.

Es findet also am Knochen eine für die Zellen des betroffenen Bezirks tödliche Schädigung statt, die aber durch die bald darauf einsetzenden Reparationsvorgänge ohne Minderung an Funktion oder in Substanz wieder ausgeglichen wird.

IV. Diskussion des Ergebnisses unter Heranziehung der Literatur

Vorhergehend in dieser Arbeit ist die Zerstörung lebenden Knochengewebes mittels Kryotherapie sowie die sich anschliessende biologische Antwort des Organismus auf diese Schädigung beschrieben worden.

Ähnliche Versuche sind von einer Reihe anderer Autoren durchgeführt worden. Dabei ist die zugrundeliegende Absicht immer die möglichst vollständige Zerstörung eines umschriebenen Gewebsbezirks. Die sich anschliessende Regeneration wird teils erwartet, teils als willkommener Nebeneffekt gewertet, da es sich beim Zielgewebe oft um Zellverbände fraglicher Dignität handelt, so dass auch eine Defektheilung als Erfolg betrachtet werden müsste.

Im Jahre 1966 berichteten GAGE und Mitarbeiter über ihre tierexperimentellen Untersuchungen, in deren Verlauf Hundefemora operativ freigelegt und mit einem Wickel aus Latexgummischlauch versehen wurden, durch den flüssiger Stickstoff geleitet wurde. Nach zwei Monaten hatte die Formation neuen Knochens die Oberhand über die resorptiven Veränderungen gewonnen, und sechs Monate nach dem Eingriff hatte der Knochen sich röntgenologisch sowie histologisch wieder weitestgehend konsolidiert.

EMMINGS et al. (1966) teilen eine Kryodestruktion der Hundemandibula nach der gleichen Technik, die auch bei den Femora zur Anwendung kam, mit. Auch hier bewirkt das Einfrieren eine komplette Devitalisierung, die sich scharf begrenzt gegenüber dem überlebenden Gewebe darstellt. Nach sechs Monaten hat eine Restitution stattgefunden. Damit stimmen die eigenen Ergebnisse überein.

Ungeachtet der zahlreichen positiven Berichte dürfen die Grenzen der Methode nicht übersehen werden. Wiederum GAGE (1968) berichtet über sieben Fälle primärer Knochentumoren, darunter drei Unterkieferknochengeschwülste. Der einzige maligne Tumor, ein Fibrosarkom des Oberschenkelknochens, rezidierte nach anderthalb Jahren, während eine sonst häufige Komplikation die Spontanfraktur zu sein scheint.

Trotzdem scheinen die Möglichkeiten, die sich der Kieferchirurgie durch die Kryotherapie eröffnen, recht vielversprechend. Da Tumoren im Kieferbereich nicht selten ausgedehnte Resektionen erforderlich machen, die ästhetisch sehr entstellend wirken und auch mit den Mitteln der plastischen und rekonstruktiven Chirurgie nicht immer zufriedenstellend zu versorgen sind, erscheint die Kälte devitalisation des betroffenen Kieferabschnittes außerordentlich günstig, da hier in der Regel damit ge-

rechnet werden kann, dass der Knochen vom Rand der nekrotischen Zone her wieder neu aufgebaut wird, indem von hier ausgehend ein zell- und kapillarreiches Granulationsgewebe binnen sechs Monaten die nahezu vollständige Resorption und Regeneration der kryogenen Nekrose bewerkstelligt.

Vor dem klinischen Einsatz der Kryotherapie zur Behandlung von Kiefertumoren dürften jedoch weitere Untersuchungen erforderlich sein.

V. Zusammenfassung

Mittels flüssigem Stickstoff als Kältemedium (Siedepunkt - $195,8^{\circ}\text{C}$) wird bei zehn Kaninchen die operativ freigelegte Mandibula in zwei Gefrierzyklen von je fünf Minuten eingefroren. Anschliessend werden die Tiere nach einer Stunde, einem Tag, drei und acht Tagen, zwei, drei, vier, sechs und acht Wochen sowie sechs Monaten getötet und histologische Präparate angefertigt. Diese ergeben in chronologischer Reihenfolge zunächst eine vollständige Nekrose des Knochens, die jedoch binnen eines halben Jahres weitgehendst resorbiert und durch neues, junges Knochengewebe ersetzt wird.

VI. Literatur

Cahan, W. G.

Cryosurgery of malignant and benign tumors. Fed. Proc. 24, 241-248 (1965)

Cahan, W. G.

Cryosurgery for the management of benign and malignant tumors. Ca. 17, 189-192 (1967)

Cahan, W. G.

Five years of cryosurgical experience: Benign and malignant tumors with hemorrhagic conditions. In: Cryosurgery. Hrsg. von Rand, Rinfret und von Leden. Thomas, Springfield (1968), S. 388-409

Cooper I. S. und A. S. Lee

Cryostatic congelation: A system for producing a limited, controlled region of cooling or freezing of biologic tissue. J. Nerv. Ment. Dis. 133, 259-263 (1961)

Cooper, I. S.

Cryobiology: The basis for cryosurgery. In: Cryogenics in surgery. Hrsg. von v. Leden und Cahan. Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna (1971)

Cooper, I. S., G. Gioino, R. Terry

The cryogenic lesion. Confin. neurol. 26, 161-177 (1965)

Cooper, I. S., et al.

A complete system for cryogenic surgery. St. Barnabas
Med. Bull. 1, 11 (1962)

Cooper, I. S.

Cryogenic surgery for cancer. Fed. Proc. 24, 237-240 (1965)

Emmings, F. G., M. E. Neidedders, G. W. Greene, S. W. Koepf,
A.A. Gage

Freezing the mandible without excision. J. oral. surg. 24,
145-155 (1966)

Farrant, J.

Cryosurgery: 1. Cryobiological principles. Cryogenics 12,
3-6 (1972)

Farrant, J.

Cryobiology: The basis for cryosurgery. In: Cryogenics in
surgery. Hrsg. von v. Leden und W. G. Cahan. Huber, Bern,
Stuttgart, Vienna (1971), S. 15-41

Fraser, J., W. Gill

Cryosurgery. J. roy. coll. surg. Eding. 12, 207-216 (1967)

Gage, A. A.

Cryotherapy for cancer. In: Cryosurgery. Hrsg. von Rand,
Rinfret und von Leden. Thomas, Springfield (1968), S. 376-387

Gage, A. A., et al.

Freezing bone without excision. J. Amer. med. ass. 196,
770-774 (1966)

Gerlach, J., G. Peschel, S. Schubert, H. Spuler, K. Stucke
Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in
der klinischen Medizin. II. Mitteilung: Das Verhalten von
Gewebe in vitro bei lokalisierter Abkühlung und Vereisung.
Z. ges. exp. med. 140, 248-255 (1966)

Gerlach, J., K. Hansen, D. Segmiller, H. Spuler
Grundlagen der operativen Anwendung tiefer Temperaturen in
der klinischen Medizin. III. Mitteilung: Der Einfluss von
Durchblutungsänderungen auf den Kälteeffekt im Tierexperiment.
Z. ges. exp. med. 144, 46-54 (1967)

Gill, W., J. Fraser, D. C. Carter
Repeated freeze-thaw cycles in cryosurgery. Nature 219,
410-413 (1968)

Gill, W., J. da Costa, J. Fraser
The control and predictability of a cryolesion. Cryobiology 4,
347-353 (1970)

Gill, W., J. Fraser, J. da Costa, R. Beazley
The cryosurgical lesion. Amer. surg. 36, 437-445 (1970)

Gill, W., W. B. Long

A critical look at cryosurgery. Internat. surg. 56,
344-351 (1971)

Hausamen, J.-E.

Klinische und experimentelle Untersuchungen zur Kryochirurgie
im Kiefer- und Gesichtsbereich. Habil.-Schrift Mainz 1973

Hill, C. L.

Symposium on cryosurgery: Pathophysiologic effects of
cryosurgery. Laryngoscope 78, 620-622 (1968)

Karow, A. M., W. R. Webb

Tissue freezing. A theory for injury and survival. Cryo-
biology 2, 99-108 (1965)

von Leden, H.

Cryosurgery of head and neck diseases. In: Cryosurgery.
Hrsg. von Rand, Rinfret und von Leden. Thomas, Springfield
(1968), S. 296-308

Lovelock, J. E.

Biophysical aspects of the freezing and thawing of living
cells. Proc. roy. soc. B. 47, 60-64 (1954)

Lovelock, J. E.

The haemolysis of human red blood-cells by freezing and
thawing. Biochem. biophys. acta 10, 414-426 (1953)

Lovelock, J. E.

The denaturation of lipid-protein complexes as a cause of damage by freezing. Proc. roy. soc. med. 147, 427-433 (1957)

Luyet, B. J.

On the growth of the ice phase in aqueous colloids. Proc. roy. soc. med. 147, 434-451 (1957)

Luyet, B. J., E. Amrhein, C. Kroener

Problems in the study of nucleation in cryobiology. Cryobiology 2, 308 (1966)

Marcove, R. C., T. R. Miller

The treatment of primary and metastatic bone tumors by repetitive freezing. Bull. N. Y. acad. med. 44, 532-544 (1968)

Mazur, P.

Causes of injury in frozen and thawed cells. Fed. proc. 24, 175-182 (1965)

Mazur, P.

Physical-chemical factor underlying cell injury in cryosurgical freezing. In: Cryosurgery. Hrsg. von Rand, Rinfret und v. Leden. Thomas, Springfield (1968), S. 32-51

Mazur, P.

Physical factors implicated in the death of microorganisms at subzero temperatures. Ann. N. Y. acad. sci. 85, 610-629 (1960)

Mazur, P.

Theoretical and experimental effects of cooling and warming velocity on the survival of frozen and thawed cells. Cryobiology 2, 181-192 (1966)

Mazur, P., J. J. Schmidt

Interaction of cooling velocity, temperature and warming velocity on the survival of frozen and thawed yeast. Cryobiology 5, 1-17 (1968)

Meryman, H. T.

Mechanics of freezing in living cells and tissues. Science 124, 515-521 (1956)

Meryman, H. T.

Physical limitations of the rapid freezing method. Proc. roy. soc. med. 147, 452-459 (1957)

Rinfret, A. P., R. W. Rand, H. v. Leden

Cryobiology - some fundamentals in surgical context. In: Cryosurgery. Hrsg. von Rand, Rinfret und v. Leden. Thomas, Springfield, S. 19-31 (1968)

Smith, A. U.

Problems in freezing organs and their component cells and tissues. Fed. proc. 24, 196-203 (1965)

Taylor, A. C.

The effect of rate of cooling on survival of frozen tissue. Proc. roy. soc. med. 147, 466-475 (1957)

Lebenslauf

Am 27. Februar 1949 wurde ich in Traben-Trarbach an der Mosel geboren, wo ich von 1955 - 1959 die Volksschule besuchte. Anschließend war ich Schüler des dortigen Staatlichen Neusprachlichen Gymnasiums. Mein Abitur bestand ich am 19.7.1967. Die Zulassung zum Studium der Zahnmedizin erfolgte an der Joh. Gutenberg-Universität in Mainz zum Sommersemester 1968. Durch Vermittlung meiner Lehrer wurde ich als Stipendiat in das Ev. Studienwerk Villigst e.V. in Villigst aufgenommen. Zum Wintersemester 1968/69 wurde meinem Antrag auf Zweiteinschreibung für Medizin stattgegeben. Im März 1971 legte ich die ärztliche und zahnärztliche Vorprüfung ab, am 2. Nov. 1973 bestand ich das zahnärztliche Staatsexamen in Mainz. Zur Zeit bin ich an der Universität Düsseldorf in Medizin und Psychologie immatrikuliert.

Danken möchte ich

dem Ev. Studienwerk Villigst e. V., das in großzügiger und unbürokratischer Weise mein Studium ermöglichte sowie all jenen, von denen ich lernen durfte.

Mein besonderer herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. J.-E. Hausen für die freundliche Unterstützung und Betreuung dieser Arbeit ebenso wie Herrn Prof. Dr. Dr. H. Scheunemann für die Übernahme des Korreferats.

Fotodruck: Mainz, Aachen, Malteserstraße 9, am Ponttor, Telefon (02 41) 2 73 05
Betrieb: Neupforte 13, Nähe Markt